

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

УДК 303.4:616.3

Р.А. АБДУЛХАКОВ, С.Р. АБДУЛХАКОВ

Казанский государственный медицинский университет

От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии

Абдулхаков Рустам Аббасович

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 292-70-09, e-mail: rustemabdul@mail.ru

В статье представлены данные зарубежной и отечественной литературы, а также собственные данные по вопросу лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, анализу причин низкой эффективности используемых режимов терапии. Рассмотрены возможные варианты терапии первой линии, тактика выбора схем второй и третьей линии в случае неэффективности инициальной эмпирической терапии.

Ключевые слова: эрадикационная терапия, *Helicobacter pylori*, резистентность.

R.A. ABDULKHAKOV, S.R. ABDULKHAKOV

Kazan State Medical University

From Maastricht I to Maastricht IV. Evolution of eradication therapy

This article presents foreign and domestic literature and own data on the treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori*, the analysis of reasons for the low effectiveness of the treatment regimens. Possible options for first-line therapy, schemes used for the second— and third line therapies in case of failure of first line eradication therapy are discussed.

Keywords: eradication therapy, *Helicobacter pylori*, resistance.

Открытие Warren и Marshall в 1983 году микроорганизма *H. pylori* перевернуло подходы к лечению язвенной болезни, а затем и других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В 1994 году (только через 12 лет) появились рекомендации Американской ассоциации гастроэнтерологов (AGA), а в 1996 году — первые европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [1]. В них определяются показания к эрадикационной терапии и тактика ее проведения. Предлагается два варианта трехкомпонентной терапии и квадротерапия. Экспертный совет собрался в г. Маастрихте (Нидерланды), что и обусловило название рекомендаций. В России в 1997 году были опубликованы рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации.

По прошествии 4 лет возникла необходимость пересмотра рекомендаций, и в 2000 году выходят вторые Маастрихтские рекомендации. В них определяется стратегия антихеликобактерной терапии: лечение рассматривается как единое целое, состоящее из двух линий терапии. Трехкомпонентная терапия предлагается в качестве терапии первой линии, а при ее неэффективности рекомендуется продолжить лечение квадротерапией. Из рекомендаций исчезла схема трехкомпонентной

терапии первой линии на основе препаратов висмута и схема на основе блокаторов H₂-рецепторов гистамина. Контроль эрадикации проводится каждый раз через 4-6 недель после окончания лечения. В дальнейшем, в связи с получением новых данных о свойствах возбудителя, расширением спектра заболеваний, в возникновении которых *H. pylori* играет патогенетическую роль и появлением информации об эффективности различных схем эрадикационной терапии, были разработаны рекомендации Маастрихт-3 (2005) и Маастрихт-4 (2010). Последние рекомендации экспертов еще не опубликованы, однако они были доложены на XXIV Международном семинаре по изучению роли *Helicobacter* и родственных бактерий в развитии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка в сентябре 2011 г., в Дублине (Ирландия), а также на XIX европейской гастроэнтерологической неделе в Стокгольме (Швеция) в октябре 2011 года. Четвертые Маастрихтские рекомендации расширили показания к проведению эрадикационной терапии, определили методы диагностики *H. pylori* и стратегию терапии в зависимости от резистентности *H. pylori* к кларитромицину. К имевшимся показаниям для проведения эрадикационной терапии (язвенная болезнь

желудка и двенадцатиперстной кишки, MALТома, атрофический гастрит, состояние после резекции желудка по поводу рака, ближайшие родственники больных раком желудка) добавились идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая железодефицитная анемия, В12-дефицитная анемия.

По данным IV Маастрихтского консенсуса, преимущество в первичной диагностике и контроле за результатами терапии отдается неинвазивным методам: дыхательному тесту с мочевиной, меченой ^{13}C , тесту на основе ИФА определения концентрации антигена *H.pylori* в кале. Контрольное исследование должно проводиться не ранее 4 недель после окончания приема лекарственных препаратов. Учитывая то, что в большинстве медицинских учреждений нашей страны диагностические методы, рекомендованные европейским сообществом, недоступны, последние российские рекомендации при отсутствии референсных методов диагностики предлагают комбинировать доступные диагностические тесты или (в случае применения методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка — бактериологического, морфологического) исследовать хотя бы два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела [2].

В последние годы активно обсуждается вопрос об оптимальной продолжительности терапии. Так, мета-анализ, проведенный в 2000 году, показал несколько большую (на 7-9%) эффективность 14-дневного курса эрадикации по сравнению с 7-дневным. Одним из положений III Маастрихтского соглашения явились рекомендации по продлению курса эрадикации до 14 дней, повышающие эффективность эрадикации на 9-12%. В рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии, опубликованных в 2007 году, также предлагалось увеличить сроки проведения эрадикационной терапии, правда, только до 10 дней. Но, согласно положениям IV Маастрихтского соглашения по результатам исследований последних лет, эффективность эрадикации увеличилась только на 5%.

Резистентность к кларитромицину в настоящее время стала определять результаты эрадикационной терапии. Большое количество работ демонстрируют снижение эффективности эрадикации за последние годы ниже требуемых 80%, а результаты, получаемые в рутинной практике, еще ниже.

В исследованиях конца XX и начала XI веков эффективность эрадикации при использовании терапии первой линии превышала 90% [3]. Однако в публикациях последних лет отмечается неуклонное снижение эффективности эрадикации *H.pylori* при применении стандартной терапии первой линии до 70%, а в некоторых странах — до 60% [4-6]. Основной причиной снижения эффективности эрадикационной терапии является резистентность *H.pylori* к используемым препаратам [7, 8]. В странах Европы такое снижение эффективности эрадикационной терапии связано в первую очередь с ростом резистентности *H.pylori* к кларитромицину, который был предложен для лечения инфекции *H.pylori* в начале 90-х годов прошлого столетия. Хотя ни в одной из рекомендаций не предлагалось его использование в качестве монотерапии, попытки назначения кларитромицина как единственного антибиотика в схемах эрадикации привели к появлению резистентных штаммов *H.pylori*. Во второй половине 90-х годов наметились тенденции к быстрому росту числа таких штаммов. Если в некоторых странах Западной Европы резистентность к кларитромицину у нелеченных больных составляла всего 0-2% и не влияла на показатели эрадикации, то во многих центрах Европы она достигала 8-15% и более [9], а в Азии число резистентных штаммов достигало 60%. Исследования, проведенные в разных странах, показали, что к началу XXI века

средний уровень резистентности к кларитромицину в мире составлял 9,8% с колебаниями от 4,2% в странах Северной Европы до 18,4% на юге Европы [9, 10].

По данным некоторых авторов, показатели эрадикации снижаются с 87,8% в случае кларитромицин-чувствительных штаммов до 18,3% при применении той же схемы у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами *H.pylori* [11]. Во всем мире продолжается неуклонный рост числа резистентных к кларитромицину штаммов *H.pylori*, что связано, по всей вероятности, с широким применением этого антибиотика для лечения респираторных инфекций [12, 13]. В одном из исследований, проведенном в Италии, показано, что за период с 1990 по 2005 год показатели резистентности *H.pylori* к кларитромицину увеличились в этой стране вдвое [14]. Аналогичный феномен был обнаружен и в Англии, где резистентность к кларитромицину выросла на 57% с 2002 по 2006 год [15]. В США число штаммов *H.pylori*, резистентных к кларитромицину, выросло с 4% в 1993-1994 годах до 12,6% к 1995-1996 годам, в том числе в результате увеличения числа больных с неэффективно проведенной эрадикационной терапией. Интересно то, что за этот же период значительно (до 25%) увеличилась вторичная резистентность к кларитромицину [16]. По данным других авторов, в 2001 году уровень резистентности *H.pylori* к кларитромицину в США был зафиксирован на уровне 10,1%. Существенный рост первичной резистентности к кларитромицину отмечен также в Италии, Японии, Китае и Корее [17, 18].

Наблюдения за резистентностью *H.pylori* к антибактериальным препаратам в нашей стране начали проводиться Российской группой по изучению *H.pylori* с 1996 года. В отличие от европейских данных, где в середине 90-х годов во взрослой популяции уровень первичной резистентности *H.pylori* к кларитромицину составлял 7,6%, в России штаммов *H.pylori*, резистентных к этому антибактериальному препарату, выявлено не было. Относительный прирост штаммов *H.pylori*, первично резистентных к кларитромицину, среди взрослой популяции за первый год наблюдения (1996 г.) составил 8%, за второй год — 6,4%, за третий — 2,7%. В 1998 г. в России уровень резистентности *H.pylori* к кларитромицину превысил среднеевропейский и составил 14,4%. В 1999 г. среди взрослой популяции в России уровень резистентности *H.pylori* к кларитромицину достиг 17%.

В 2000 году наметилась тенденция к снижению уровня резистентности *H.pylori* к кларитромицину в России (16,6%), которая продолжилась и в 2001 году (13,8%). Это может быть объяснено последствиями общеэкономического кризиса, который привел к увеличению стоимости и так недешевого кларитромицина, что в свою очередь привело к удорожанию схем противохеликобактерной терапии, включающих кларитромицин, и ограничению его использования в виде монотерапии для лечения других инфекций. Однако, несмотря на тенденцию к снижению, в 2005 году в Москве был зафиксирован уровень резистентности *H.pylori* к кларитромицину, достигший 19,3%. [19]. Эти тенденции могут не отражать истинного положения вещей в стране в целом, поскольку практически все выводы в отношении России базируются на результатах изучения штаммов, полученных в Москве и Московской области.

В целом о распространенности штаммов *H.pylori* имеются противоречивые данные. В одной из работ было показано, что резистентность *H.pylori* к кларитромицину в С.-Петербурге с 1999 по 2002 год сохранялась на одном уровне и составляла 15% [20]. По данным других авторов [21], в период 2006-2008 годов резистентность *H.pylori* к кларитромицину в С.-Петербурге выявлялась на уровне 66%. По последним данным [22], минимально возможная резистентность к клари-



тромицину в С.-Петербурге составляет 32.1%, что значительно превышает допустимый порог (15-20%) для его использования в схемах антихеликобактерной терапии. Устойчивость *H.pylori* к кларитромицину у детей в С.-Петербурге в 2006 году составила 28% [23]. В Москве в 2011 году при обследовании 62 больных с хроническим гастритом штаммы *H.pylori* резистентные к кларитромицину, выявлены у 9 пациентов (14.4%) [24]. В Смоленске резистентность к кларитромицину составила 5.3% [25]. В Казани в конце 90-х гг. штаммов, резистентных к кларитромицину, выявлено не было [26]. Позже (в 2005 году) были обнаружены резистентные к кларитромицину штаммы *H.pylori*, и уровень резистентности составил 3.5% [27]. В 2011 году уровень резистентности повысился до 10% [28]. Поскольку резистентность к макролидам связана с хромосомными мутациями, которые, по сути своей, являются необратимыми, то рост числа резистентных штаммов *H.pylori* происходит постоянно и связан с широким использованием этих антибиотиков в эрадикационных схемах и лечении респираторных инфекций [29]. В целом резистентность *H.pylori* к кларитромицину возрастает пропорционально его потреблению в данном регионе [30]. Все препараты группы макролидов характеризуются развитием перекрестной резистентности штаммов *in vitro*, но не все макролиды в равной мере могут формировать таковую у *H.pylori in vivo*, поскольку это зависит также от способности препарата накапливаться в слизистом слое.

При использовании тройной терапии, включающей ИПП, метронидазол и кларитромицин, эрадикация может быть достигнута у 97% пациентов в случае чувствительности *H.pylori* к обоим антибиотикам, тогда как при резистентности *H.pylori* к кларитромицину эффективность эрадикации снижается до 50%, к метронидазолу — у 72,6%, к обоим антибиотикам — практически до нуля. Таким образом, устойчивость к кларитромицину приводит в любом сочетании к существенному снижению эффективности терапии [31]. В связи с этим по рекомендации IV Маастрихтского совещания терапию первой линии рекомендуется назначать дифференцированно в зависимости от уровня резистентности *H.pylori* к кларитромицину. В регионах с низкой распространенностью штаммов *H.pylori* резистентных к кларитромицину (менее 15-20%) рекомендуется назначать терапию первой линии на основе комбинации ИПП, кларитромицина и второго антибактериального препарата: амоксициллина, метронидазола или левофлоксацина. Длительность терапии 10-14 дней. В популяциях с высокой распространенностью штаммов *H.pylori*, резистентных к кларитромицину (более 15-20%), в качестве терапии первой линии рекомендуется схема квадротерапии на основе комбинации препарата висмута, ИПП и антибиотиков. Если препараты висмута недоступны, то могут быть использованы последовательная терапия или квадротерапия, не содержащая висмут. При неэффективности терапии первой линии после определения *H.pylori* назначается терапия второй линии. В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину это может быть квадротерапия, а в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину — трехкомпонентная терапия на основе левофлоксацина (ИПП+Амоксициллин+Левофлоксацин). Необходимо учитывать растущую резистентность к левофлоксацину.

В качестве альтернативы квадротерапии в терапии первой линии для регионов с высокой распространенностью штаммов *H.pylori* резистентных к кларитромицину (более 15-20%) рекомендуется последовательная терапия: ИПП + Амоксициллин → 5 дней, далее ИПП + Кларитромицин + Метронидазол → 5 дней. Дозы эквивалентны схеме 1 линии. Основной задачей такого подхода является преодоление резистентности к кларитромицину. Предполагается, что в течение первого этапа лече-

ния применение амоксициллина ослабляет клеточную стенку бактерии, что создает условия для действия кларитромицина и уменьшает вероятность развития резистентности к препарату. Объясняется это тем, что в популяции преобладают микст-штаммы, поэтому при проведении последовательной терапии в течение первых пяти дней уничтожаются кларитромицин-резистентные штаммы, а в течение последующих пяти — все остальные с учетом высокой антихеликобактерной активности кларитромицина [32]. Использование последовательного режима эрадикационной терапии, по данным ряда исследований, повышает эффективность эрадикации с 76,9% при применении стандартной тройной терапии до 93,4% [33]. Было показано, что на эффективность последовательной терапии не оказывают влияния бактериальные факторы патогенности, такие как количество микроорганизмов, или бактериальная нагрузка, и *CagA*-статус, и факторы хозяина (н-р, курение), которые, как оказалось, способны влиять на эффективность стандартной тройной терапии. Даже при наличии штаммов *H.pylori*, резистентных к кларитромицину, эффективность последовательной терапии достигает 82,2%, тогда как в случае тройной терапии эффективность эрадикации снижается у таких пациентов до 40,6% [33]. По данным большого метаанализа, включающего 2747 пациентов, схемы последовательной терапии намного превосходят стандартные схемы трехкомпонентной терапии, а в случае кларитромицин-резистентных штаммов оказываются в два раза эффективнее стандартных схем [34].

Учитывая столь высокие показатели эрадикации, в рекомендациях по лечению *H.pylori*, принятых в Италии, в качестве схем первой линии предлагается использование тройной или последовательной терапии. Наиболее существенным ограничением широкого применения последовательных режимов эрадикационной терапии является возможное уменьшение комплаенса, учитывая необходимость смены препаратов. В связи с этим существующие в настоящее время в разных странах рекомендации по лечению инфекции *H.pylori* указывают на необходимость проведения дальнейших исследований по изучению эффективности данных схем [35].

Терапия третьей линии

Сложным и до настоящего времени нерешенным остается вопрос о тактике ведения пациентов, у которых неэффективны оба курса терапии: первой и второй линии. В этой ситуации предлагается эмпирическое (без определения чувствительности) использование одного из следующих препаратов: рифабутин или фуразолидон [14].

Другим подходом при неэффективности терапии первой и второй линии является определение чувствительности штамма *H.pylori* к антибактериальным препаратам.

После курса эрадикационной терапии при неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки продолжение приема ИПП для подавления секреции не требуется. При язвенной болезни желудка или осложненном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки необходимо продолжить прием ИПП после курса антихеликобактерной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Current European concepts in the management of the *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *H.pylori* Study Group // *Gut*-1997. — Vol. 41 (1). — P. 8-13.
2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2012. — № 1. — С. 87-89.

3. Kearney D.J., Brousal A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice in the United States. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 265-71.
4. Saad R.J., Chey W.D. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2006. *Gastroenterol Hepatol Annu Rev* 2006; 1: 30-5.
5. Kadayifci A., Buyukhatipoglu H., Cemil Savas M., Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006; 28: 1960-6.
6. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance / *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. 1143-1153.
7. Horiki N., Omata F., Uemura M. et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009; 14: 86-90.
8. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.
9. Laine L., Fennerty M.B., Osato M. Ezomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — V. 95. — P. 3393-3398.
10. Broutet N., Tchamgoue S., Pereira E. Risk factors for failure of HP eradication therapy // *Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000/ Edited by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht; Boston; London.* — 2000. — P. 601-608.
11. Megraud F.H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.
12. Romano M., Iovene M.R., Russo M.I., Rocco A., Salerno R., Cozzolino D., Pilloni A.P., Tufano M.A., Vaira D., Nardone G. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1112-5.
13. Boyanova L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *J Med Microbiol* 2009; 58 (Pt 7): 930-5.
14. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. Furazolidone therapy for *Helicobacter pylori*: is it effective and safe? *World J Gastroenterol* 2009; 21:15.
15. Chisholm S.A., Teare E.L., Davies K., Owen R.J. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005). *Euro Surveill* 2007; 12: E3-4.
16. Clancy R., Borody T., Clancy C. What role for clarithromycin in the treatment of HP infection? // *Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000 / Edited by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht; Boston; London.* — 2000. — P. 587-592.
17. Akifumi Tanaka, Kengo Tokunago, Hajime Sugano et al. Evaluation of Clarithromycin-Resistant Rate for *Helicobacter pylori* in Japan (1985-2007) // *American J. of Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103 (Suppl. SI). — S50 (126).
18. DeFrancesco V. et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. *Antimicrob. Chemother.* — 2007. — Vol. 59, No. 4. — P. 783-785.
19. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // *Альманах клинической медицины.* — 2006. — Т. XIV. — С. 39-46.
20. Старостин Б.Д., Довгаль С.Г. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам в Санкт-Петербурге в 2002 году // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* — 2003. — № 2/3. — С. 161.
21. Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Ферман Р.С. Исследование антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современных условиях // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2008. — Т. 10, № 2, (прил.1). — С. 18-19.
22. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // *Эксперимент. и клинич. Гастроэнтерология.* — 2009. — № 5. — С. 73-79.
23. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — № 5. — С. 46-50.
24. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Белоусова Н.Л., Варламичева А.А. XII съезд НОГР. — 1-2 марта 2012, Москва. — Тезисы докладов. — С. 17.
25. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., и др. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2011. — № 5. — С. 27.
26. Абдулхаков Р.А., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *H.pylori* к основным компонентам эрадикационной терапии // *Педиатрия.* — 2002. — № 2. — С. 21-22.
27. Исаева Г.Ш., Поздеев О.К., Муффер К. Чувствительность клинических изолятов *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2005. — Т. 7, № 2 (прил. 1). — С. 30-31.
28. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. и соавт. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* — 2011. — № 2-3 М2).
29. Старостин Б.Д., Довгаль С.Г. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам в Санкт-Петербурге в 2002 году // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* — 2003. — № 2/3. — С. 161.
30. Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M. et al. European multicenter survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. — *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, 2000. — V. 11. — P. 820-823.
31. Исаков В.А., Домарадский И.В. *Хеликобактериоз.* — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
32. Essa S., Kramer J.R., Graham D.Y., Treiber G. *Helicobacter*, 2009. Malfertheiner P. & Seigrad M. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2010.
33. O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection / *Helicobacter.* — 2009. — Vol. 14. — P. 46-51.
34. Jafri N.S. et. al. *Ann Intern Med* 2008; 148: 923-931.
35. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Bazzoli F., El-Omar E., Graham D., Hunt R., Rokkas T., Vakil N., Kuipers E.J. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848